



# La déficience en FSH: actualités cliniques et thérapeutiques

Hernan Valdes-Socin<sup>1</sup>, Axelle Pintiaux<sup>1</sup>, Anne Delbaere<sup>2,3</sup>, Anne-Simone Parent<sup>4</sup>, Luc Coppens<sup>5</sup>, Cécile Libioule<sup>6</sup>, Albert Beckers<sup>1</sup>

1. Service d'Endocrinologie, CHU de Liège

2. Laboratoire de Recherche en Reproduction humaine, CHU Érasme, Bruxelles

3. Clinique de Fertilité, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Érasme, Bruxelles

4. Service de Pédiatrie, CHU de Liège

5. Service d'Urologie, CHU de Liège

6. Service de Génétique humaine, Laboratoire de Biologie moléculaire, CHU de Liège

L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH) – hormones glycoprotéiques hypophysaires – régulent de concert la production de stéroïdes sexuels et la reproduction. Les stéroïdes sexuels sont indispensables à la virilisation et à la féminisation, et participent également à la gamétogenèse (spermatogenèse chez l'homme et folliculogenèse chez la femme). Cet article sur le déficit en FSH fait suite à un article précédent publié dans *Urologic* décrivant le déficit en LH et ses conséquences sur la reproduction.

Des observations rares, telles que les mutations de la sous-unité bêta de l'hormone folliculostimulante et de son récepteur, ont contribué à mieux comprendre les effets spécifiques et isolés de cette hormone et de sa voie de signalisation sur la reproduction. Dans cet article, nous rapportons les données historiques et récentes concernant la déficience en FSH et ses conséquences sur la fertilité, ainsi que les dernières avancées thérapeutiques.

## La découverte de la FSH

En 1927, Zondek et Ascheim font la première description des effets lutéinisants des gonadotrophines hypophysaires sur la formation du corps jaune ovarien et folliculostimulants sur les follicules ovariens (1). Entre les années 1930 et 1972, les gonadotrophines, qui sont destinées au traitement de l'infertilité, sont extraites d'hypophyses animales et du sérum de juments gravides. Ces méthodes seront progressivement abandonnées en raison d'une efficacité insuffisante et du déclenchement de réactions allergiques (2). À partir de 1949, les gonadotrophines sont extraites d'urines de femmes ménopausées (2). Entre 1958 et 1988, elles sont produites

à partir d'hypophyses humaines cadavériques. La méthode cadavérique sera elle aussi abandonnée en raison du risque de transmission de la maladie des prions (Creutzfeldt Jakob). Plus récemment, les formes recombinantes de FSH ont fait leur apparition sur le marché (2, 3).

## Synthèse et cibles de la FSH

La FSH intègre une famille d'hormones glycoprotéiques, caractérisées par une sous-unité alpha commune et une sous-unité bêta, spécifique de leur action biologique. Au cours de son assemblage et de la dimérisation alpha/bêta dans la cellule gonadotrope, la FSH parcourt un itinéraire allant du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi. Ce faisant, les deux sous-unités incorporent des résidus glyqués, qui modifient la vie plasmatique de l'hormone et modulent son action biologique dans les tissus (3). En fonction de leur composition en résidus glucidiques, on observe plusieurs fractions ou isoformes de FSH dans le sérum. La FSH se lie à un récepteur spécifique (FSHR) transmembranaire exprimé dans les gonades et les différents tissus, incluant l'os et le système nerveux central. La stimulation de la folliculogenèse chez la femme au cours du



Figure 1: Bernhard Zondek (1891-1966).

Les travaux du Pr Bernhard Zondek en Allemagne, menés en parallèle avec ceux de Smith et Eagle travaillant aux USA, les conduisirent à démontrer l'existence de deux hormones hypophysaires contrôlant les ovaires. Zondek les désigna du nom «prolans A et B», car en latin *proles* signifie «descendant ou progéniture». Il s'agit des gonadotrophines FSH et LH, telles que nous les connaissons actuellement (3).

**Tableau 1: Patients rapportés dans la littérature porteurs d'une mutation invalidante/inactivante du gène *FSHB*: données cliniques, biologiques, anatomopathologiques et génétiques.**

Auteurs-Année	Patient	Phénotype	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	E2 (pg/ml)	T2 (ng/dl)	Génotype-Localisation
Matthews et al. 1993 (5)	F/28ans/italienne	Aménorrhée primaire Eunuchoïde Seins non développés Infertilité	28	104	27	-	Val61X Homozygote (exon3)
Layman et al. 1997 (17)	F/15ans/américaine	Aménorrhée primaire Seins non développés	21	0,6	< 25	-	Val61X/ Cys51Gly Hétérozygote (exon3)
Matthews et al. 1997 (6) Rabin et al. 1972 (4) Rabinowitz et al. 1979 (7)	F/22ans/israélienne	Aménorrhée primaire Eunuchoïde Seins petits Infertilité	50	< 3	< 10	-	Val61X Homozygote (exon3)
Layman et al. 2002 (15)	F/32ans/brésilienne	Aménorrhée primaire Seins petits Infertilité	51	159	12	-	Tyr76X Homozygote (exon3)
Berger et al. 2004 (16)	F/16/brésilienne	Aménorrhée primaire Seins petits	30	< 1	< 13	-	Tyr76X Homozygote (exon3)
Kottler et al. 2010 (17)	F/29/française	Aménorrhée primaire Seins petits Ovulation sous FSHr					A79108X (exon3)
Phillip et al. 1998 (28)	H/18 ans/israélien	Retard pubertaire Petits testicules Hypoandrogénie Azoospermie	24	< 0,5	-	130	Val61X Homozygote (exon3)
Lindstaedt et al. 1998 (29)	H/28ans/serbe	Retard pubertaire Petits testicules Azoospermie	12	< 0,1	-	246	Cys82Arg Homozygote (exon3)
Layman et al. 2002 (15)	H/30ans/brésilien	Retard pubertaire Petits testicules Azoospermie	36	0,54	-	582	Tyr76X Homozygote (exon3)
Simsek et al. 2016 (30)	H/14ans/brésilien	Cryptorchidie Infertilité Spermatogenèse après FSHr		< 0,1	< 0,1		Cys122Arg Homozygote (exon3)
Zheng et al. 2017 (31)	H/14ans/chinois	Cryptorchidie Infertilité	Élevée	Basse			R115X Homozygote (exon3)

F: femmes; H: hommes; FSHr: FSH recombinante

cycle ovarien et des cellules de Sertoli pour assurer la gamétogenèse chez l'homme et la folliculogénèse chez la femme au cours du cycle ovarien représentent les effets biologiques les mieux documentés de la FSH (3). Différentes formes de FSH sont disponibles en Belgique pour le traitement de l'infertilité chez l'homme et pour la stimulation ovarienne chez la femme. Les premières formes disponibles l'ont été à partir de la FSH extraite de l'urine de femmes ménopausées (2): ménotropine (Fertinorm®, Ménopur®) et urofollitropine (Fostimon®). Plus récemment, on dispose en Belgique de différentes formes recombinantes: la follitropine alpha (Bemfol®, Gonal-F®, Ovaleap®), la follitropine bêta (Puregon®) et la follitropine delta (Rekovel®).

## Premières descriptions de la déficience en FSH

En 1972, en Israël, Rabin et al. ont décrit le cas d'une femme de 22 ans présentant une aménorrhée primaire due à un déficit isolé d'hormone folliculostimulante (FSH < 3mUI/L) et un taux de LH élevé (entre 50 et 90mUI/L). La concentration plasmatique de 17β-estradiol était < 10pg/ml. La FSH n'était pas stimulable par le clomifène. Cette patiente avait subi une biopsie ovarienne montrant des follicules primordiaux et pré-antraux normaux. Un traitement par ménotrophines permit d'induire l'ovulation et d'aboutir à une grossesse (4). Cette première patiente fera l'objet d'une deuxième publication en 1979, et son cas sera revisité à l'ère de la génétique, en 1997 (6) (**Tableau 1**).

En 1993, Matthews et al. ont décrit, chez une femme italienne, la première mutation inactivante de la sous-unité bêta de FSH. Ils ont identifié une délétion de deux nucléotides qui touche le codon 61 et entraîne un décalage du cadre de lecture avec formation prématurée d'un codon STOP, 26 résidus en aval (c.236\_237delTG, p.Val79Glufs\*27). Cette délétion aboutit à une protéine tronquée, empêchant la dimérisation de l'hormone. L'ovulation a été induite par administration de FSH exogène et elle s'est suivie d'une grossesse (5).

En 1997, Matthews et al. (6) ont revisité le cas israélien, chez qui le déficit en FSH avait été attribué initialement à des anticorps neutralisant son action (4, 7). Ils ont démontré que le déficit en FSH est dû à une mutation de la bêta FSH, en l'occurrence, la même mutation décrite en 1993 chez la patiente italienne (6). À la différence du déficit en LH, qui a été décrit initialement chez les hommes (8, 9), le déficit en FSH,

avec son phénotype d'aménorrhée et d'infertilité, a d'abord été identifié chez la femme. Les mutations inactivant la FSH illustreront le rôle primordial de la FSH dans la folliculogénèse ainsi que dans le cycle menstruel (10, 11).

La première description du déficit isolé de FSH chez l'homme date de 1976 (12). Les auteurs identifient alors 3 hommes normalement virilisés avec oligospermie ou azoospermie et un arrêt de la maturation des spermatozoïdes à la biopsie testiculaire. Alors que leur taux de LH était normal, celui de FSH était indétectable. En 1984, d'autres auteurs identifient 2 patients avec infertilité primaire et oligospermie (13). Des études génétiques ne sont pas disponibles mais leur taux de FSH était bas. Le traitement par FSH restitue une spermatogénèse normale, avec la possibilité de descendance chez un des patients (13).

## La déficience en FSH chez la femme

Plusieurs mutations inactivatrices de la FSH $\beta$  ont depuis été identifiées. Ces femmes présentaient un phénotype commun, incluant une aménorrhée primaire et une infertilité (4-7, 14-18), résumées dans le **tableau 1**. Layman et al. ont démontré, à partir des études fonctionnelles *in vitro*, que 3 des mutations FSH $\beta$  décrites [Tyr76X (p.Tyr94\*), Val61X (p.Val79Glufs\*27) et Cys51Gly (p.Cys-69Gly)] se caractérisaient par une FSH indétectable et biologiquement inactive (15).

Ces patientes avaient toutes une adrénarchie normale, un développement mammaire variable, une aménorrhée primaire et une infertilité. Leurs niveaux d'estradiol, de progestérone et d'inhibine B basale étaient souvent diminués. Les taux de FSH étaient généralement indétectables alors que la LH était dans des valeurs normales ou élevées (4-7, 14-18). Malgré une sécrétion de LH élevée, la production d'androgènes restait faible, à la différence des patientes avec sécrétion élevée de LH, mais dans un cadre d'ovaires micropolykystiques. L'échographie transvaginale montrait des petits ovaires. Certaines femmes ont bien répondu au traitement par FSH, avec reprise de la fonction ovarienne, et dans 2 cas, une grossesse a été observée.

En 1997, un modèle de *knock out* (KO) ou d'inactivation du gène de la sous-unité  $\beta$  FSH (FSHB) a été développé par Kumar et al. (19) chez la souris. À l'instar des humains, les femelles souris FSHB KO sont infertiles, avec des ovaires et un utérus de petite taille. Les ovaires ne développent pas de corps jaune et ne présentent pas de follicules

au-delà du stade pré-antral. Le traitement par FSH restaure la fertilité des souris FSHB doubles mutantes (20). Fait intéressant, alors que le déficit estrogénique a été longtemps impliqué comme la cause principale de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, un modèle KO de FSHB de souris a révélé un rôle insoupçonné de la FSH sur la résorption osseuse (21). Ainsi, les souris qui sont profondément hypogonadiques, mais qui ne sécrètent pas de FSH, ne perdent pas, étonnamment, de masse osseuse. Les mêmes auteurs ont démontré chez ces souris, *in vitro* et *in vivo*, que la FSH est capable de stimuler les ostéoclastes et d'induire une résorption osseuse, expliquant la contribution de la FSH à l'ostéoporose, notamment, lorsqu'elle s'élève au cours de la ménopause (21).

L'inactivation du FSHR se traduit par un phénotype de retard pubertaire et un degré variable de développement folliculaire ovarien. La première mutation de FSHR a été retrouvée en 1995 par Aittomaki et al. chez plusieurs patientes finlandaises (22). Il s'agissait d'une mutation homozygote FSHR faux-sens (c.566C>T, p.Ala189Val). Ces patientes présentaient une aménorrhée primaire, un hypogonadisme hypergonadotrope et un arrêt de la maturation folliculaire (21, 22). Depuis lors, 14 mutations inactivatrices du FSHR ont été décrites dans l'espèce humaine à l'état homozygote ou hétérozygote composé (22, 23, 27, 60, 62). Un défaut complet de fonction du récepteur s'accompagne d'un retard pubertaire avec aménorrhée primaire et ovaires hypoplasiques. Les biopsies ovariennes des patientes atteintes montrent la présence de multiples follicules primordiaux et primaires avec un blocage de la folliculogénèse à un stade pré-antral (60, 62). L'identification de ces mutations a permis de progresser dans la compréhension de la folliculogénèse, en soulignant la faible dépendance du follicule à la FSH pour les premières étapes de sa maturation.

À l'opposé, certaines mutations activatrices du FSHR, le rendant plus sensible à l'hCG, ont été retrouvées chez des patientes présentant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) au cours de la grossesse (24, 25, 62). La première cause génétique de SHO spontané récurrent familial a été identifiée à Bruxelles (24), chez des patientes avec des mutations hétérozygotes dans le domaine transmembranaire du FSHR, permettant ainsi de concevoir de nouveaux modèles d'activation du FSHR (24, 25, 62). Récemment, une mutation activatrice du FSHR a été identifiée chez une patiente présentant un SHO spontané en dehors de la grossesse (61).

Ces données sur les différents variants de la FSH et de son récepteur ont démontré, d'une

part, la faible dépendance du follicule à la FSH pour les premières étapes de sa maturation et, d'autre part, le rôle indispensable de la FSH dans les étapes ultérieures de la folliculogénèse (62). Par contre, comme nous le verrons plus loin, les études sur la diminution de l'activité  $\beta$  FSH ou FSHR chez les souris mâles transgéniques et chez les hommes, comme nous le verrons plus loin, suggèrent un impact mineur du FSHR sur la fertilité masculine (26).

## La déficience en FSH chez l'homme

L'impubérisme des femmes avec des mutations invalidantes de la FSH contraste avec la puberté des hommes mutants pour cette même hormone (**Tableau 1**). Comme pour les femmes, ces hommes ont une atteinte de la fertilité. Un cas bien documenté chez un homme avec une mutation invalidante de la FSH démontre à la biopsie testiculaire une hyperplasie des cellules de Leydig, témoignant des effets de la sécrétion augmentée de la LH. On observe, en outre, un nombre réduit de cellules de Sertoli et une aplasie germinale, explicables par le déficit de FSH (14).

Chez les femmes avec des ovaires micropolykystiques et chez l'homme normal, l'excès de LH s'accompagne d'une hypersécrétion de testostérone. Alors que chez les patients avec une déficience de FSH on observe une LH élevée, certains de ces hommes (13, 28-32), étonnamment, ont une faible sécrétion de testostérone (28-29). Ces données suggèrent qu'en conditions normales, c'est-à-dire avec une sécrétion constitutive de FSH, il y a une interaction des deux gonadotrophines vis-à-vis de la stéroïdogénèse et de la gamétogénèse. En effet, lorsque ces femmes ou ces hommes déficitaires en FSH sont traités par FSH recombinante, on observe une augmentation de la sécrétion de testostérone. Ces résultats sont d'autant plus intéressants lorsqu'on se souvient que les cellules de Leydig ou de la thèque ne sont pas, normalement, équipées de FSHR. Ainsi, différents auteurs postulent qu'il existerait un ou des facteurs gonadiques paracrines FSH-induits susceptibles de stimuler la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig et de la thèque. Enfin, à la différence du modèle humain, les souris mâles FSHB KO peuvent être fertiles, bien qu'elles aient des testicules petits et une diminution du nombre de spermatozoïdes (20).

À l'heure actuelle, 5 mutations différentes FSHB ont été décrites chez les hommes (14, 28-32) (**Tableau 1**). Le phénotype masculin révélant une

**Tableau 2: Patients de sexe masculin porteurs d'un variant de la bêta FSH rapportés dans la littérature: données cliniques et génétiques.**

Auteurs, année	Patients	Caractéristiques cliniques	Variant bêta FSH
Mantovani et al. 2003 (40)	1 <sup>er</sup> patient	- Azoospermie	c.-211G>T homozygote
Grigorova et al. 2008 (50)	554 hommes	- Hommes normaux - Polymorphisme FSH associé à des taux plus bas de FSH et volume testiculaire	c.-211G>T hétérozygotes/homozygotes
Grigorova et al. 2011 (57)	1.054 hommes	- Patients homozygotes avec volume testiculaire diminué et LH augmentée	c.-211G>T hétérozygotes/homozygotes
Tuttelman et al. 2012 (37)	1.213 hommes	- Altérations du spermogramme	c.-211G>T hétérozygotes/homozygotes
Busch et al. 2017 (36)	1.554 garçons	- Retard pubertaire - Faible volume testiculaire	c.-211G>T hétérozygotes/homozygotes

mutation bêta FSH est celui d'une virilisation et d'une puberté complète mais associées à une oligospermie. En effet, la sécrétion de testostérone (LH-induite) est la responsable d'une puberté normale chez l'homme. Les hommes avec des mutations FSHR présentent, curieusement, une oligospermie mais pas d'azoospermie (10). En principe, les mutations inactivantes du ligand et du FSHR (32) devraient produire des phénotypes semblables, voire plus sévères, lorsque le récepteur est inactif, comme c'est le cas avec les femmes. Les raisons de cette différence, particulièrement chez les hommes, ne sont pas encore claires (33). Enfin, une mutation activatrice du FSHR a été décrite chez un homme hypophysectomisé avec, comme attendu, une spermatogenèse préservée et normale (34).

## Les polymorphismes de la bêta FSH et du FSHR

### Conséquences subtiles sur la puberté

Les concentrations de LH et de FSH augmentent progressivement au cours de la puberté, mais les modifications de leurs différentes isoformes sont moins bien connues. Les changements vers des isoformes acides en LH et en FSH s'observent davantage au cours de la puberté chez les hommes, alors qu'il n'y aurait pas de modifications aussi importantes d'isoformes chez la femme (35).

Les polymorphismes de nucléotides simples (SNP – *Single-Nucleotide Polymorphism*) sont des variants naturels. À la différence des mutations

inactivantes, ils modifient subtilement la fonction de la protéine. Par ce biais, les polymorphismes de la FSH pourraient contribuer à l'étiologie des troubles complexes, tels que ceux rencontrés dans certaines formes d'infertilité (38).

Récemment, les variants FSHB c.-211G>T et FSHR c.2039G>A, p.Ser680Asn ont été associés à un retard pubertaire (36). L'âge pubertaire pourrait être ainsi modulé par la sensibilité aux effets de la FSH sur le FSHR et notamment à partir d'un de ces variants FSHR (c.-29G>A). Ces effets ont été étudiés dans une cohorte de 1.554 garçons d'origine danoise et chilienne. Les auteurs ont démontré une corrélation entre les *loci* génétiques précédents et la survenue de la puberté. Ils ont étudié comme paramètres le volume testiculaire, les données anthropométriques et les niveaux de gonadotrophines. Le variant FSHB c.-211G>T était corrélé au volume testiculaire, et cet effet était également modifié par FSHR c.-29G>A. Ces variants déterminent une réduction de la transcription du promoteur de FSHB et de la FSH sécrétée ainsi qu'une diminution de l'expression de FSHR. Les auteurs ont estimé un retard de 0,23 année par portage de l'allèle T (36). Dans une étude allemande réalisée chez 3.017 hommes adultes, l'association d'un polymorphisme du promoteur de FSHB (c.-211G>T, rs10835638) et d'un polymorphisme du récepteur FSH (FSHR; 2039G>A, rs6166) s'accompagnait d'une réduction significative des taux de FSH (-0,51U/L par T-allèle), de LH (0,28U/L) et du volume testiculaire (-3,2ml). En outre, les porteurs TT présentaient plus fréquemment une diminution du comptage de spermatozoïdes. Les auteurs

concluent à l'importance de faire cette recherche chez les patients oligozoospermiques, car ils pourraient bénéficier d'un traitement par FSH (37).

### Conséquences subtiles sur la reproduction humaine

Puisque les génotypes FSHB et FSHR affectent tous les deux le phénotype testiculaire et les taux sériques de FSH, il semble intéressant d'évaluer leur prévalence dans la population générale (38). Par exemple, en étudiant des hommes normogonadotropiques mais avec une oligozoospermie, la recherche de combinaisons de SNP moins favorables pourrait être utile, en permettant par la suite d'améliorer la fertilité après traitement de la FSH chez les porteurs, comme suggéré plus haut (38-41).

Parmi les polymorphismes du gène FSHB (**Tableau 2**), seul un SNP (c.-211G>T, rs10835638), situé dans la région promotrice du gène, a été suffisamment étudié en rapport avec les taux sériques de FSH et les paramètres de reproduction chez les mâles (50). Ce SNP, localisé dans un élément régulateur du promoteur du gène FSHB, occupe une position critique pour le fonctionnement optimal de cet élément. Dans l'étude de Grigorova et al. de 2013 (53), le génotype FSHB -211G>T était présent à l'état homozygote chez 25% des hommes avec oligospermie et une FSH basse (53). Dans ces cas, les taux bas de FSH sont inadaptés à l'oligospermie, ce qui suggère une réduction de l'activité fonctionnelle de la molécule de FSH (38, 53). L'étude d'association réalisée par Grigorova et al. a montré une forte corrélation entre le génotype de ce polymorphisme et les taux

**Tableau 3: Patients de sexe masculin porteurs de un/des variant(s) du FSHR rapportés dans la littérature: données cliniques et génétiques.**

Auteurs, année	Patients	Altérations cliniques	Variant FSHR	Corrélation génotype/phénotype
Ahda et al. 2005 (42)	438 patients 304 contrôles	Infertilité	- p.Ser680Asn, rs6166	Pas de corrélation FSH/ SNP FSHR
Pengo et al. 2006 (43)	215 patients 150 contrôles	Infertilité	- G-29A (rs1394205) -p.Ser680Asn,(rs6166)	Pas de corrélation FSH/ SNP FSHR
Lend et al. 2010 (44)	208 patients 150 contrôles	Oligo-azoospermie	- G-29A (rs1394205), - p.Ser680Asn, (rs6166)	Pas de corrélation FSH/ SNP FSHR
Balkan et al. 2010 (45)	270 patients 240 contrôles	Infertilité	- G-29A (rs1394205), -Thr(307)Ala, (rs6165) - p.Ser680Asn, (rs6166)	Pas de corrélation entre l'haplotype FSHR et les taux de FSH, mais différences entre contrôles et hommes infertiles
Li et al. 2011 (46)	364 patients 281 contrôles	Oligo-azoospermie	G-29A (rs1394205), -Thr(307)Ala,(rs6165) - p.Ser680Asn, (rs6166)	Pas d'association avec l'infertilité ni les taux de FSH
Grigorova et al. 2014 (53)	641 patients 982 contrôles	Oligo-azoospermie	- G-29A (rs1394205), -Thr(307)Ala,( rs6165) - p.Ser680Asn, (rs6166)	Les 3 polymorphismes expliquent 2,3%, 1,4, 1,0 et 1,1% de la variance de FSH, inhibine B, testostérone et du volume testiculaire

FSHR: récepteur de la FSH; SNP: polymorphismes des nucléotides simples; Ser: sérine; Ala: alanine; Thr: thréonine; Asn: asparagine

d'expression de bêta FSH *in vitro* (53).

Le FSHR, quant à lui, présente environ 900 polymorphismes (38), mais seuls quelques-uns d'entre eux peuvent moduler la réponse gonadique (**Tableau 3**). Le SNP rs6166 du gène FSHR produit un changement de nucléotides G vers A en position 2039 (c.2039G>A, p.Ser680Asn ou S680N) par rapport au site d'initiation de la transcription génique. Il entraîne deux isoformes FSHR. La substitution p.Ser680Asn se trouve à proximité de la région C-terminale intracellulaire du récepteur: elle module les taux de FSH sérique ainsi que la réponse gonadique chez les femmes et les hommes (38, 49, 53, 56). Les femmes avec un génotype homozygote pour le variant S680 de la substitution S680N ont des niveaux plus élevés de FSH au cours de la phase folliculaire et des taux de progestérone plus bas en phase lutéale que d'autres génotypes. Une méta-analyse récente comprenant 7 études et 1.421 patientes traitées pour infertilité (ART) a montré chez les porteuses d'un ou 2 allèles de c.2039AOG A (Asn 680) un plus faible taux de FSH (38, 54). Les hommes homozygotes pour le variant S680, quant à eux, se caractérisent par un volume testiculaire plus faible (51, 53). Il a été démontré *in vitro* que le variant S680 du gène FSHR est fonctionnellement «résistant» à

la stimulation de la FSH. En effet, le polymorphisme p.S680N module la signalisation cellulaire dans l'expression différentielle des gènes et de la stéroïdogénèse des cellules humaines de la granulosa en culture (38, 56).

### Intérêt d'une approche pharmaco-génomique chez des patients combinant un polymorphisme de la FSH et du FSHR?

Des études récentes, contrôlées, suggèrent que des anomalies subtiles dans la spermatogenèse sont présentes chez les hommes porteurs d'un polymorphisme de la FSH (**Tableau 2**) (37, 40, 50).

Des variants et des SNP localisés dans la région promotrice de FSHB ont été associés à une diminution sérique de FSH chez des hommes européens de la Baltique, d'Italie et d'Allemagne. Les concentrations sériques de FSH étaient réduites de 15,7% chez les porteurs hétérozygotes GT du polymorphisme c.-211G>T et d'environ 40% chez les homozygotes TT lorsque comparés à des homozygotes GG d'un groupe d'hommes estoniens (51).

Dans le passé, des hommes avec des taux normaux de gonadotrophines et une oligozoospermie

ont bénéficié d'un traitement par hCG/hMG (ménotropine), qui a amélioré leur paramètres de fertilité (53). Mais, jusqu'à présent, seules 2 études ont évalué l'intérêt d'une approche pharmaco-génétique pour identifier les hommes infertiles répondeurs à un traitement par FSH. La première a montré que les patients avec au moins un allèle FSHR c.2039AOGG ont bénéficié d'une augmentation du comptage de spermatozoïdes après 3 mois de traitement par rFSH (150IU 3 fois par semaine) (58). L'autre étude s'est intéressée à une population d'hommes italiens avec troubles spermatiques, avec une prévalence de 25% de patients homozygotes -211 T pour le gène FSHB (41). Les homozygotes avaient un taux moyen de FSH plus faible que les contrôles ( $3,2 \pm 2,5$  mIU/L vs  $9,1 \pm 8,9$  mIU/L) et ce, de façon inadaptée vis-à-vis de leur oligospermie. Chez ces mêmes patients homozygotes, un traitement par FSH induisait une numération normale du spermogramme. Ces données, couplées à une méta-analyse intégrant les données de 2 publications (baltique et estonienne) (3.012 patients), suggéraient l'intérêt d'une approche pharmaco-génomique, à partir d'études multicentriques contrôlées, pour le traitement de l'infertilité masculine (37).

Chez la femme, les variants de FSH ont notamment été impliqués dans les troubles menstruels



et l'infertilité. Plus récemment, des études génétiques de population de type *genome wide association* ont identifié, parmi d'autres gènes candidats, ceux de FSHR et LHCGR comme étant des *loci* à risque pour les ovaires micropolykystiques (50). Une seule étude prospective, randomisée et contrôlée, a ciblé des femmes homozygotes pour le polymorphisme c.2039AOG du FSHR. Ces femmes ont été traitées avec des doses fixes de FSH pour évaluer la réponse ovarienne, jugée par les niveaux d'estradiol le jour du déclenchement par hCG (55). Les femmes porteuses du polymorphisme avaient des taux d'estradiol plus faibles avant stimulation par FSH, mais cette anomalie pouvait être corrigée par de plus fortes doses de FSH.

## Perspectives et conclusions

L'étude des mutations qui touchent la FSH ou son récepteur, et des phénotypes qui en découlent, a permis de mieux cerner le rôle de cette gonadotrophine en endocrinologie de la reproduction. Des nouvelles perspectives se sont ainsi dessinées dans le domaine de la puberté, de la reproduction, de la contraception mais aussi de l'ostéoporose.

Tout d'abord, les données cumulées provenant de l'homme et des mutations FSHB et FSHR chez la souris suggèrent que la FSH et sa voie de signalisation sont nécessaires pour un développement pubertaire normal et pour la fertilité. Cela étant, une perspective intéressante suscitée par ces données est de pouvoir identifier les hommes et les femmes avec une sous-fertilité, porteurs de variants de FSH et de FSHR. La recherche des polymorphismes de la FSH et de son récepteur pourrait dès lors favoriser une approche pharmacogénomique individualisée pour mieux cibler les hommes et femmes infertiles pouvant bénéficier d'un traitement individualisé par FSH. Chez l'homme, les critères de sélection peuvent être une numération des spermatozoïdes < 40 millions/éjaculat et des taux plasmatiques de FSH normaux ( $\leq 8$  UI/L). Chez la femme, on peut retenir une fertilité apparemment normale, sur base d'une ovulation et d'une fonction tubaire normales (41). Chez l'homme, la confirmation d'un polymorphisme FSHB rs10835638 à l'état hétérozygote ou encore à l'état homozygote augmente les chances de succès à un essai de 3 mois de traitement par FSH, d'après une étude italienne (41). Chez la femme, la présence d'un variant S680 du gène FSHR prédit une «résistance» à la stimulation ovarienne par

FSH, nécessitant pour certains auteurs une dose de gonadotrophines significativement plus importante (38, 54, 56, 57, 62, 63). Pour mieux répondre à la question, il faudra des études mieux contrôlées, intégrant un plus grand nombre de patients, avec des caractéristiques cliniques plus homogènes.

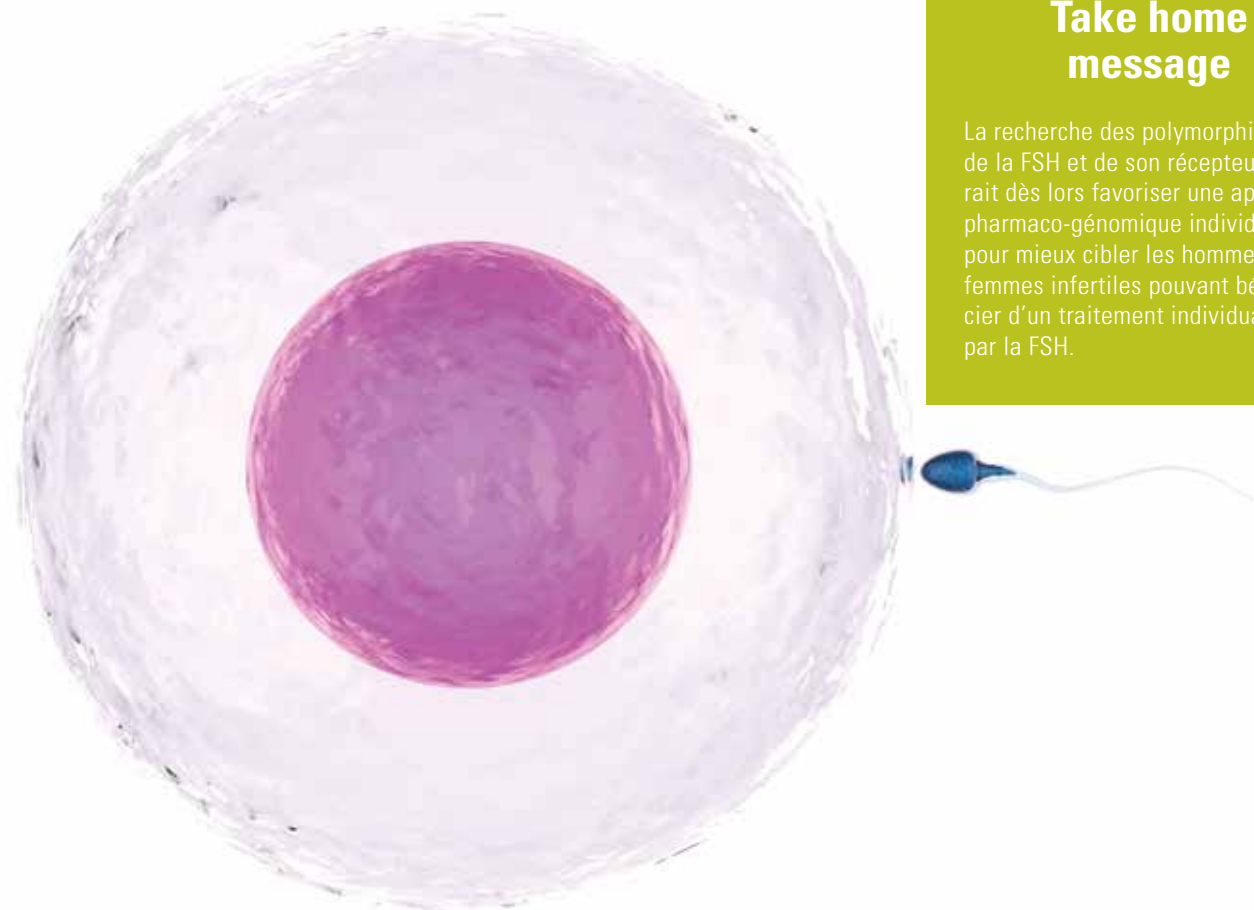
Dans le cadre de la contraception et du métabolisme osseux, il est intéressant de mieux connaître les subtilités moléculaires qui contrôlent la synthèse et l'action des gonadotrophines. Ainsi, dans un avenir proche, il semble possible de synthétiser des antagonistes bloquant de façon spécifique et réversible, les récepteurs de la FSH. Ce type de contraception pourrait mieux convenir aux hommes, car une carence estrogénique chez la femme serait attendue et probablement délétère. Par contre, chez la femme avec une ménopause avérée et si les données du modèle murin KO de FSH venaient à être confirmées, l'utilisation des antagonistes de la FSH pourrait se révéler utile pour prévenir l'ostéoporose.

Références sur [www.urologic.be](http://www.urologic.be)

Nous remercions à Madame Véronique Gatzweiler pour la relecture du manuscrit.

## Take home message

La recherche des polymorphismes de la FSH et de son récepteur pourrait dès lors favoriser une approche pharmacogénomique individualisée pour mieux cibler les hommes et femmes infertiles pouvant bénéficier d'un traitement individualisé par la FSH.



# Références

1. Zondek B, Aschheim S. Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wochschr* 1927;6:248-52.
2. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update* 2004;10(6):453-67.
3. Valdes-Socin H. Les Hormones glycoprotéiques: de la clinique à la recherche. Thèse de Sciences Médicales, Université de Liège, 2017.
4. Rabin D, Spitz I, Bercovici B, et al. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone: clinical and laboratory features. *N Engl J Med* 1972;287:1313-7.
5. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, et al. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993;5(1):83-6.
6. Matthews C, Chatterjee VK. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-visited. (Letter) *N Engl J Med* 1997;337:642 only.
7. Rabinowitz D, Benveniste R, Lindner J, Lorber D, Daniell J. Isolated follicle-stimulating hormone deficiency revisited: ovulation and conception in presence of circulating antibody to follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1979;300:126-8.
8. Valdes-Socin H, Daly AF, Beckers A. Luteinizing hormone deficiency: historical views and future perspectives. *Austin Andrology* 2017;2(1):1015.
9. Valdes-Socin H, Potorac I, Libioulle C, Daly A, Beckers A. La déficience en hormone lutéinisante (LH): ses conséquences sur la reproduction. *Urologic* 2017;13(1):17-23.
10. Huhtaniemi I. The Parkes lecture. Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: what do they teach us about reproductive physiology? *J Reprod Fertil* 2000;119(2):173-86.
11. Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, smell and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front Endocrinol* 2014;9(5):109.
12. Mortimer CH, McNeilly AS, Murray MAF, Fisher RA, Besser GM. Gonadotrophin-releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction. *Br Med J* 1974;4:617.
13. Al-Ansari AA, Khalil TH, Kelani Y, Mortimer CH. Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in men: successful long-term gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1984;42:618-26.
14. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, et al. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nature Genet* 1993;5:83-6.
15. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, et al. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 1997;337:607-11.
16. Layman LC, Porto ALA, Xie J, et al. FSH-beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3702-7.
17. Berger K, Souza H, Brito VN, et al. Clinical and hormonal features of selective follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency due to FSH beta-subunit gene mutations in both sexes. *Fertil Steril* 2005;83(2):466-70.
18. Kottler ML, Chou YY, Chabre O, et al. A new FSH beta mutation in a 29-year-old woman with primary amenorrhea and isolated FSH deficiency: functional characterization and ovarian response to human recombinant FSH. *Eur J Endocrinol* 2010;162(3):633-41.
19. Kumar TR, Low MJ, Matzuk MM. Genetic rescue of follicle-stimulating hormone beta-deficient mice. *Endocrinology* 1998;139(7):3289-95.
20. Abel MH, Wootton AN, Wilkins V, et al. The effect of a null mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene on mouse reproduction. *Endocrinology* 2000;141(5):1795-803.
21. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006;125:247-60.
22. Aittomäki K, Lucena JLD, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypogonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-68.
23. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3722-6.
24. Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum Reprod* 2004;19(3):486-9.
25. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med* 2003;349(8):760-6.
26. Misrahi M, Beau I, Ghinea N, et al. The LH/CG and FSH receptors: different molecular forms and intracellular traffic. *Mol Cell Endocrinol* 1996;20:125(1-2):161-7.
27. Beau I, Touraine P, Meduri G, et al. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest* 1998;102:1352-9.
28. Lindstedt G, Nystrom E, Matthews C, et al. Folitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSH-beta gene mutation: a syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high luteinizing hormone and normal serum testosterone concentrations. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:663-5.
29. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parviri R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998;338:1729-32.
30. im ek E1, Montenegro LR, Binay C, Demiral M, Aickalin MF, Latronico AC. Clinical and hormonal features of a male adolescent with congenital isolated follicle-stimulating hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;85(3):207-12.
31. Zheng J, Mao J, Cui M, et al. Novel FSHB mutation in a male patient with isolated FSH deficiency and infertility. *Eur J Med Genet* 2017;60(6):335-9.
32. Simoni M, Gromoll J, Hoppner W, et al. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:751-5.
33. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 1997;15(2):205-6.
34. Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;1:1367-70.
35. Phillips DJ, Albertsson-Wikland K, Eriksson K, Wide L. Changes in the isoforms of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during puberty in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3103-6.
36. Busch AS, Hagen CP, Main KM, et al. Genetic variation of follicle-stimulating hormone action is associated with age at testicular growth in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5):1740-9.
37. Tüttelmann F, Laan M, Grigoriou M, Punab M, Söber S, Gromoll J. Combined effects of the variants FSHB -211G>T and FSHR 2039A>G on male reproductive parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3639-47.
38. Simoni M, Casarini L. Mechanisms in endocrinology: genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view. *Eur J Endocrinol* 2014;170(3):R91-107.
39. Schill WB, Jünger D, Unterburger P, Braun S. Combined hMG/hCG treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotrophic oligozoospermia. *Int J Androl* 1982;5(5):467-77.
40. Mantovani G1, Borgato S, Beck-Peccoz P, et al. Isolated follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency in a young man with normal virilization who did not have mutations in the FSHbeta gene. *Fertil Steril* 2003;79(2):434-6.
41. Ferlin A, Vinanzi C, Selice R, Garolla A, Frigo AC, Foresta C. Toward a pharmacogenetic approach to male infertility: polymorphism of follicle-stimulating hormone  $\beta$ -subunit promoter. *Fertil Steril* 2011;96:1344-9.
42. Ahda Y, Gromoll J, Wunsch A, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene haplotype distribution in normozoospermic and azoospermic men. *J Androl* 2005;26:494-9.
43. Pengo M, Ferlin A, Arredi B, et al. FSH receptor gene polymorphisms in fertile and infertile Italian men. *Reprod Biomed Online* 2006;13:795-800.
44. Lend AK, Belousova A, Haller-Kikkatalo K, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene haplotypes and male infertility in estonian population and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med* 2010;56:84-90.
45. Balkan M, Gedik A, Akkoc H, et al. FSHR single nucleotide polymorphism frequencies in proven fathers and infertile men in Southeast Turkey. *J Biomed Biotechnol* 2010; 640318.
46. Li Y, Gu A, Yang H, et al. FSH receptor gene polymorphisms in fertile and infertile Han-Chinese males. *Clin Chim Acta* 2011;412:1048-52.
47. Lend AK, Belousova A, Haller-Kikkatalo K, et al. A follicle-stimulating hormone receptor gene haplotypes and male infertility in estonian population and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med* 2010;56(1):84-90.
48. Balkan M, Gedik A, Akkoc H, et al. FSHR single nucleotide polymorphism frequencies in proven fathers and infertile men in Southeast Turkey. *J Biomed Biotechnol*. 2010;640318. doi: 10.1155/2010/640318.
49. Wu W, Cai H, Sun H, et al. Follicle stimulating hormone receptor G-29A, 919A>G, 2039A>G polymorphism and the risk of male infertility: a meta-analysis. *Gene* 2012;505:388-92.
50. Grigoriou M, Punab M, Ausmees K, Laan M. FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. *Hum Reprod* 2008;23(9):2160-6.
51. Grigoriou M, Punab M, Poolamets O, et al. Study in 1790 Baltic men: FSHR Asn680Ser polymorphism affects total testes volume. *Andrology* 2013;1(2):293-300.
52. Schill WB. Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility—a review. *Andrologia* 1979;11(2):77-107.
53. Grigoriou M, Punab M, Punab AM. Reproductive physiology in young men is cumulatively affected by FSH-action modulating genetic variants: FSHR -29G/A and c.2039 A/G, FSHB -211G/T. *PLoS One*. 2014;9(4):e94244.
54. Yao Y, Ma CH, Tang HL, Hu YF. Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro fertilization outcome: a meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;103:388-93.
55. Behre HM, Greb RR, Mempel A, et al. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005;15:451-6.
56. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3365-9.
57. Grigoriou M, Punab M, Zilaitiene B, et al. Genetically determined dosage of follicle-stimulating hormone (FSH) affects male reproductive parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1534-E1541.
58. Selice R, Garolla A, Pengo M, et al. The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms. *Int J Androl* 2011;34:306-12.
59. Anagnostou E, Mavrogianni D, Theofanis Ch, et al. ESR1, ESR2 and FSH receptor gene polymorphisms in combination: a useful genetic tool for the prediction of poor responders. *Curr Pharmacol Biotechnol* 2012;13:426-34.
60. Bramble MS, Goldstein EH, Lipson A, et al. A novel follicle-stimulating hormone receptor mutation causing primary ovarian failure: a fertility application of whole exome sequencing. *Hum Reprod* 2016;31(4):905-14.
61. Hugon-Rodin J, Sonigo C, Gompel A, et al. First mutation in the FSHR cytoplasmic tail identified in a non-pregnant woman with spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *BMC Med Genet* 2017;18(1):44.
62. Sudo S, Kudo M, Wada S, et al. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reprod* 2002;8:893-9.
63. Delbaere A, Smits G, De Leener A, Costagliola S, Vassart G. Understanding ovarian hyperstimulation syndrome. *Endocrine* 2005;26(3):285-90.